

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

PCT/EP04/18169

REC'D 13 SEP 2004

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 34 187.0

Anmeldetag: 26. Juli 2003

Anmelder/Inhaber: Schwarz Pharma AG, 40789 Monheim am Rhein/DE

Bezeichnung: Substituierte 2-Aminotetraline zur Behandlung von Depressionen

IPC: A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 17. Februar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Remus

Substituierte 2-Aminotetraline zur Behandlung von Depressionen

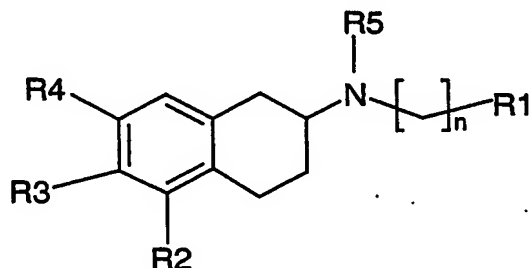
Beschreibung

- 5 Nach Schätzungen der WHO wird die Depression bis 2020 die zweithäufigste Ursache für erkrankungsbedingte Behinderung sein (Murray, Lancet 349 (1997) 1498). Die Effizienz gegenwärtiger pharmakologischer Behandlungen ist aus verschiedenen Gründen, z.B. wegen spätem Wirkeintritt, Nebenwirkungen oder fehlender Wirksamkeit der Arzneimittel begrenzt. Aufgrund der Häufigkeit und Dauer dieser Erkrankung und der Rezidivneigung besteht ein großer Bedarf an neuen, innovativen Antidepressiva.

Aus der US 4,564,628, der US 4,885,308, der US 4,722,933 und der WO 01/38321 sind substituierte 2-Aminotetraline bekannt. Es handelt sich um Substanzen mit dopaminergem Wirkung, die insbesondere zur Behandlung von Morbus Parkinson bekannt sind.

- 15 Insbesondere das Rotigotin [(-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol] hat sich in klinischen Studien als effektives, transdermal verfügbares Antiparkinsonmittel erwiesen (Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163).

- 20 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass besagte substituierte 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel I

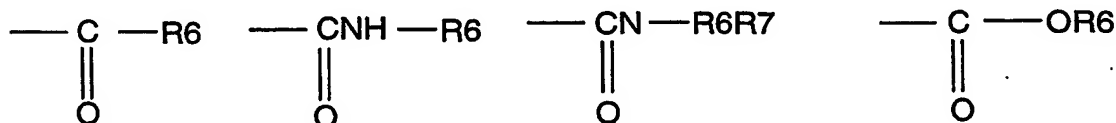


worin gilt:

n ist 1-5;

R2 ist OA; R3 und R4 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H und OA;

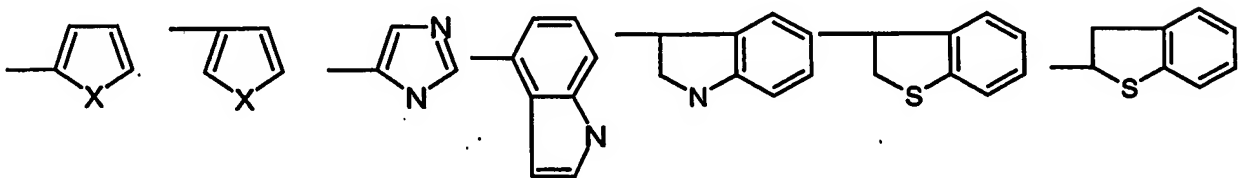
- 25 wobei A ausgewählt ist aus H, C1-3 Alkyl oder einer Gruppe



worin R6 und R7 jeweils unabhängig voneinander Alkyl, insbesondere C1-20 Alkyl, oder Aryl, insbesondere optional substituiertes Phenyl, sind;

R5 ein C1-3 Alkyl ist;

- 5 R1 eine Gruppe ist, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, optional substituiertem Phenyl,

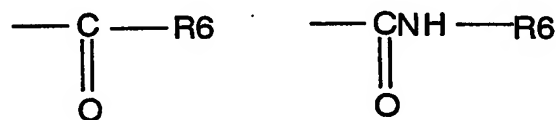


- 10 worin X ausgewählt ist aus S, O oder NH;

wobei die Verbindung der Formel I als Razemat oder als reines (R)- oder (S)-Enantiomer vorliegen kann,

- 15 sowie physiologisch akzeptable Salze dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Depressionen geeignet sind.

Zur Herstellung eines Antidepressivums besonders geeignete Verbindungen sind solche, in denen R2 eine Gruppe OA ist und R3 und R4 unabhängig voneinander H oder eine Gruppe OA sind, wobei A besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe



ist, in der R6 ein C1-20 Alkyl, insbesondere C1-12 Alkyl, Phenyl oder Methoxyphenyl ist.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R4 ein H.

- 25 In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R3 ein H.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind R3 und R4 beide H.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist n= 1, 2 oder 3.

Bevorzugt wird R1 ausgewählt aus der Gruppe



wobei X ausgewählt ist aus S, O und NH und wobei X ganz besonders bevorzugt ein Schwefelatom ist.

5

Ganz besonders bevorzugt ist R1 2-Thienyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung stellt R5 ein C3-Alkyl dar.

10

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird zur Herstellung des Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen das Razemat von (+/-) 5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol und ganz besonders bevorzugt das reine S-Enantiomer dieser Verbindung (Rotigotin) verwendet.

15

Unter den Begriffen „C1-20 Alkyl“, „C1-12 Alkyl“, „C1-3 Alkyl“ werden jeweils verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit der entsprechenden Zahl C-Atome verstanden. Beispielsweise umfasst ein „C1-20 Alkyl“ alle Alkyle mit 1 bis 20 C-Atomen. Die Alkyle können optional substituiert sein, z.B. mit Halogen. Bevorzugt liegen die Alkyle unsubstituiert vor.

20

In zwei verschiedenen, validierten Tiermodellen wurde die Eignung der Verbindungen der Formel I als Antidepressivum am Beispiel von Rotigotin demonstriert.

25

Der „forced swim test“ ist ein Tiermodell bei denen depressive Episoden durch akuten Stress ausgelöst werden. Dabei werden Ratten in einem begrenzten Raum zum Schwimmen gezwungen. Nach initialen Selbstrettungsversuchen, in denen die Tiere die Ausweglosigkeit erfassen, verfallen sie in Bewegungslosigkeit. Bei einer Wiederholung des Versuchs verharren die Tiere in Bewegungslosigkeit. Bei Vorbehandlung mit Antidepressiva wird die Zeit der Bewegungslosigkeit verkürzt, die Tiere beginnen wieder mit Such- und Fluchtbewegungen (Porsolt, Biomedicine 30, 1979, 139).

30

Im „learned helplessness test“ werden Ratten chronisch unkontrollierbarem Stress ausgesetzt. Dies bewirkt bei den Tieren eine verschlechterte Lernfähigkeit. Nach Gabe von Antidepressiva normalisiert sich die Lernfähigkeit wieder (Sherman, Pharmacology Biochemistry & Behavior 16, 1982, 449).

5

In beiden Tests zeigte subkutan gegebenes Rotigotin überraschenderweise eine signifikante antidepressive Wirkung.

D

10

Abbildung 1 zeigt, dass Rotigotin im „forced swim test“ dosisabhängig zu einer deutlichen Reduktion der Immobilitätszeit führt.

15

Abbildung 2 zeigt, dass mit Rotigotin behandelte Tiere im „learned helplessness test“ dosisabhängig ein normalisiertes Lernverhalten (NHC) gegenüber der Kontrollgruppe (HC) zeigen.

20

Aus den präklinischen Daten ergibt sich die Schlussfolgerung, dass mit den als Antiparkinson-Wirkstoffen bekannten substituierten 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel I neue wirksame Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen zur Verfügung gestellt werden konnten.

25

Der Begriff „Behandlung“ umfasst in dieser Patentanmeldung sowohl die Therapie bestehender Depressionen als auch die vorbeugende Therapie (Prophylaxe) von Depressionen, z.B. von rezidivierenden depressiven Phasen.

30

Depressive Störungen werden zum besseren Verständnis und zur Erzielung einer optimalen individuellen Therapie in Unterformen unterteilt, wobei die Übergänge der verschiedenen Unterformen oft fließend sind. Die Klassifizierung der Depression erfolgt – traditionell – nach ihren vermeintlichen Ursachen oder – neuerdings – nach ihren Symptomen (siehe hierzu ICD-10 "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems" der WHO).

35

Unter dem Begriff „Depression“ werden in dieser Patentanmeldung sowohl die verschiedenen, unten genannten traditionellen Unterformen der Depression verstanden, als auch die im ICD-10 unter dem Begriff „affektiven Störungen“ subsumierten Störungen, die mit depressiven Episoden einhergehen, insbesondere depressive Episoden,

rezidivierende depressive Störungen, depressive Phasen bei bipolaren affektiven Störungen sowie Angststörungen, Anpassungsstörungen und hirnorganische Erkrankungen, die jeweils mit depressiven Symptomen einhergehen. Entsprechende Störungen sind beispielsweise in den ICD-10 Klassifikationen (Version 2.0, Stand 5 November 2000) F31, F32, F33, F41, F43, F45 und F06 aufgeführt.

Bei der traditionellen Unterteilung der Depression nach Ursachen werden üblicherweise 4 Hauptklassen unterschieden:

10 I. Endogene Depressionen

Bei endogener Depression lassen sich keine ohne weiteres erkennbaren äußeren Ursachen als Auslöser der Depression identifizieren. Auslöser sind wahrscheinlich Störungen des Neurotransmittersystems des Gehirns. Typisch für endogene Depressionen ist der phasenhafte Verlauf, wobei die depressiven Episoden wiederholt auftreten können. Endogene Depressionen werden in der Regel unterteilt in

- 15 • unipolare Depressionen („major depression“), bei der nur depressive Phasen auftreten
- 20 • bipolare Depressionen („manisch-depressive Störungen“), bei denen depressive Episoden mit manischen Phasen wechseln.

II. Somatogene Depressionen

25 Ursache dieser Depressionen sind körperlich-organische Störungen. Im Allgemeinen werden somatogene Depressionen unterteilt in

- 30 • organische Depressionen, die auf einer Erkrankung oder Verletzung des Gehirns beruhen. Solche Erkrankungen oder Verletzungen, die häufig mit einem veränderten Hirnstoffwechsel einhergehen, sind z.B. Hirntumore, Morbus Parkinson, Migräne, Epilepsie, Hirnlähmung, Hirnarteriosklerose, Hirntraumen, Hirnhautentzündung, Schlaganfall und Demenzen, wie z.B. die Alzheimersche Erkrankung;
- 35 • symptomatische Depression, die oft als Folge oder Begleiterscheinung einer Krankheit auftritt, die die Hirnfunktion nur indirekt beeinflusst. Dies kann z.B.

eine Kreislauferkrankung, Hypothyreose oder eine andere Hormonstörung, Infektionskrankheit, Krebs oder Lebererkrankung sein;
 pharmakogene Depression, z.B. bei Alkohol-, Medikamenten- oder Drogenmissbrauch.

5

III. Psychogene Depressionen

Diese sind oft Überreaktionen auf ein oder mehrere traumatische Erlebnisse. Die Unterteilung erfolgt häufig in Erschöpfungs-Depression, neurotische Depression und reaktive Depression auf Grund aktueller Konflikte oder Ereignisse.

10

IV. Depressionen in besonderen Lebenslagen

Beispiele sind Wochenbett-Depressionen, Alters-Depressionen, Depressionen im Kindesalter, saisonale Depressionen sowie Pubertätsdepressionen.

15

Verbindungen der Formeln I, insbesondere Rotigotin, sowie deren Salze sind grundsätzlich für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der verschiedenen, oben genannten Depressionsformen bzw. zur Behandlung von affektiven Störungen, insbesondere von depressiven Episoden, rezidivierenden depressiven Störungen, Zykllothymia und von depressiven Phasen bei bipolaren affektiven Störungen, entsprechend der ICD-10 geeignet.

20

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formeln I bevorzugt zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung depressiver Episoden und schwerer rezidivierender depressiver Störungen verwendet, wie sie beispielsweise bei der endogenen, unipolaren Depression („major depression“) auftreten.

25

Als Ursachen für endogene, unipolare Depressionen werden Stoffwechselstörungen der Gehirnzellen, d.h. Noradrenalin- oder Serotoninmangel und/oder eine genetische Prädisposition angesehen.

30

Unter dem Begriff „major depression“ wird in dieser Patentanmeldung eine Störung bezeichnet, wie im amerikanischen Diagnose-Manual „The Diagnostic and Statistic

Manual of Mental Disorders – 4th Edition“ (American Psychiatric Association, 1994; „DSM IV“) beschrieben.

- Die Verbindungen der Formel I, insbesondere Rotigotine, und deren Salze sind auch
- 5 besonders geeignet zur Herstellung von Antidepressiva zur Behandlung depressiver Episoden bei manisch-depressiven Patienten. Diese depressiven Phasen bei bipolaren Störungen werden in dieser Patentanmeldung unter dem Begriff „Depressionen“ subsumiert.
- 10 Ferner werden die Verbindungen der Formeln I bevorzugt zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung „organischer“ Depressionen verwendet, wie weiter oben beschrieben. Organische Depressionen treten beispielsweise häufig bei Parkinson-Erkrankungen, bzw. bei cerebrovaskulären Erkrankungen und bei dementiellen Störungen auf.
- 15 Verbindungen der Formeln I sind optisch aktiv und können als Razemate oder als reine R oder S Enantiomere vorliegen. Unter dem Begriff „reines Enantiomer“ wird in dieser Patentanmeldung verstanden, dass eine Substanz vorzugsweise zu mindestens 90 Mol% in Form des einen Enantiomer, z.B. der (S)-Form, vorliegt, während der Anteil des jeweils
- 20 anderen Enantiomers, z.B. der (R)-Form, entsprechend gering ist. Wird zur Herstellung des erfindungsgemäßen Arzneimittels beispielsweise Rotigotin [C@H]1CC[C@@H]2C(=C(C=C1)C(=C(C=C2)NCC3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4)C5=CC=CC=C5 verwendet, liegt das R(+)-Enantiomer bevorzugt mit einem Anteil von < 10 Mol%, besonders bevorzugt mit einem Anteil von < 2 Mol% und ganz besonders bevorzugt mit einem Molanteil von < 1 % bezogen auf die
- 25 Gesamtrtigotinmenge im Antidepressivum vor.
- Verbindungen der Formel I können als freie Basen oder in Form der physiologisch akzeptablen Salze, z.B. in Form des Rotigotin-Hydrochlorids, im Arzneimittel vorliegen.
- 30 "Physiologisch akzeptable Salze" schließen nicht-toxische Additionssalze einer Base, insbesondere einer Verbindung der Formel I in Form der freien Base, mit organischen oder anorganischen Säuren ein. Beispiele für anorganische Säuren schließen HCl, HBr, Schwefelsäure und Phosphorsäure ein. Organische Säuren schließen Essigsäure, Propionsäure, Brenztraubensäure, Buttersäure, α -, β - oder γ -Hydroxybuttersäure,
- 35 Valeriansäure, Hydroxyvaleriansäure, Capronsäure, Hydroxycapronsäure, Caprylsäure,

Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, D-Glucuronsäure, L-Glucuronsäure, D-Galacturonsäure, Glycin, Benzoessäure, Hydroxybenzoessäure, Gallussäure, Salicylsäure, Vanillinsäure, Cumarsäure, Kaffeesäure, Hippursäure, Orotsäure, L-Weinsäure, D-Weinsäure, D,L-Weinsäure, meso-Weinsäure, Fumarsäure, L-Äpfelsäure, D-Äpfelsäure, D,L-Äpfelsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Oxalessigsäure, Glutarsäure, Hydroxyglutarsäure, Ketoglutarsäure, Adipinsäure, Ketoadipinsäure, Pimelinsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Phthalsäure, Propantricarbonsäure, Zitronensäure, Isozitronensäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure und Trifluormethansulfonsäure ein.

Zur Verabreichung von Verbindungen der Formel I stehen verschiedene Applikationswege zur Verfügung, die der Fachmann je nach Bedarf, Zustand und Alter des Patienten, erforderlicher Dosierung und gewünschtem Applikationsintervall auswählen und anpassen kann.

Eine bevorzugte Art der Verabreichung von Verbindungen der Formel I ist die transdermale Gabe. Die Darreichungsform kann grundsätzlich ausgewählt sein aus z.B. Salbe, Paste, Spray, Folie, Pflaster oder einer iontophoretischen Vorrichtung.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formel I, z.B. Rotigotin, in Pflasterform auf die Haut des Patienten gebracht, wobei der Wirkstoff bevorzugt in einer Matrix aus adhesivem Polymer, z.B. einem selbstklebendem adhesivem Polysiloxan, vorliegt. Beispiele für geeignete transdermale Formulierungen finden sich in WO 99/49852, WO 02/89777 und WO 02/89778. Eine solche Darreichungsform ermöglicht die Einstellung eines weitgehend konstanten Plasmaspiegels und damit eine konstante dopaminerge Stimulation über das gesamte Applikationsintervall (WO 02/89778; Metman, Clinical Neuropharmacol. 24, 2001, 163).

Wird dagegen ein Antidepressivum in Form einer subkutanen oder intramuskularen Depotform gewünscht, kann eine Verbindung der Formel I beispielsweise als Salzkristall, z.B. als kristallines Hydrochlorid, in einem hydrophobem, wasserfreiem Medium suspendiert und injiziert werden, wie in WO 02/15903 beschrieben oder auch in Form von Mikrokapseln, Mikropartikeln oder Implantaten auf Basis bioabbaubarer Polymere, wie beispielsweise in WO 02/38646 beschrieben, verabreicht werden.

Andere denkbare Formen der Verabreichung von Verbindungen der Formel I sind trans mukosale Formulierungen, z.B. Sublingualsprays, rektale Formulierungen oder Aerosole zur pulmonalen Verabreichung.

- 5 Geeignete Dosierungen von Verbindungen der Formel I liegen im allgemeinen zwischen 0,1 und ca. 50 mg/Tag, wobei vorzugsweise Tagesdosen zwischen 0,2 und 40 mg und insbesondere zwischen 0,4 und 20 mg/Tag verabreicht werden. Dabei kann die Dosierung einschleichend erfolgen, das heißt, die Behandlung kann gegebenenfalls mit niedrigen Dosierungen beginnen, die dann bis zur Erhaltungsdosis gesteigert werden.

10

Dem Fachmann ist klar, dass das Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der applizierten Menge, der Applikationsart und dem Tagesbedarf des Patienten variieren kann. So kann eine transdermale Applikationsform beispielsweise zur einmal täglichen, dreitägigen oder siebentägigen Verabreichung konzipiert sein, während ein subkutan oder

- 15 intramuskuläres Depot Injektionen beispielsweise im Ein-, Zwei- oder Vierwochen-Rhythmus ermöglichen kann.

Verbindungen der Formel I können zur Monotherapie der Depression verwendet werden. In einer Ausführungsform der Erfindung können in der antidepressiven Arzneiform neben

- 20 Verbindungen der Formel I aber auch noch andere Wirkstoffe vorliegen.

Beispiele hierfür sind andere Antidepressiva, die den Serotonin- oder Noradrenalin-Stoffwechsel direkt oder indirekt beeinflussen.

- 25 Beispiele hierfür sind

- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Sertralin, Citalopram, Paroxetin oder Fluoxetin
- gemischte Serotonin-, Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Venlafaxin, Milnacipram, Mirtazapin und trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin und Imipramin
- 30 - selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wie Reboxetin
- Monoaminoxidase-Hemmer wie Tranylcypamin oder Clorgylin
- Alpha2-Rezeptor und/oder Serotoninrezeptor-Modulatoren wie Mirtazapin oder Nefazodon.

Andere Beispiele für Antidepressiva sind Adenosin-Antagonisten, wie z.B. ST 1535, Sigma-Opioidrezeptor-Liganden, NK-Antagonisten wie GW 597599, Saredudant oder Aprepitant, Melatonin-Agonisten oder Modulatoren der Hypothalamus-Hypophyse-Nebennieren-Achse.

5

In Abhängigkeit von der Ursache und den Symptomen der Depression kann ein Kombinationspräparat auch ein zusätzliches Antipsychotikum, Sedativum, Anxiolytikum oder Migränemittel, bzw. einen Wirkstoff enthalten, der ein oder mehrere Wirkungen ausgewählt aus antidepressiver, antipsychotischer, sedativer, anxiolytischer oder anti-

10

migränöider Wirkung entfaltet. Dabei können die Verbindung der Formel I und das zusätzliche Antidepressivum, Antipsychotikum, Sedativum, Anxiolytikum oder Migränemittel in der gleichen pharmazeutischen Formulierung, z.B. einer Kombinationstablette, oder auch in unterschiedlichen Applikationseinheiten vorliegen, z.B. in Form zweier separater Tabletten. Je nach Bedarf können beide Wirkstoffe gleichzeitig oder zeitlich getrennt verabreicht werden.

15

In einem Kombinationspräparat kann eine sequentielle Gabe beispielsweise erreicht werden, indem eine Darreichungsform, z.B. eine orale Tablette, zwei unterschiedliche Schichten mit differierendem Freisetzungsprofil für die verschiedenen pharmazeutisch aktiven Bestandteile aufweist. Dem Fachmann ist klar, dass im Kontext der vorliegenden Erfindung verschiedene Darreichungsformen und Applikationsschemata denkbar sind, die alle Gegenstand der Erfindung sind.

20

25

Beispiele für Antipsychotika sind Promethazin, Fluphenazin, Perphenacin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Promazin, Chlorprothixen, Zuclopenthixol, Prothipendyl, Flupentixol, Zotepin, Benperidol, Pipamperon, Melperon, Haloperidol, Bromperidol, Sulpirid, Clozapin, Pimozid, Risperidon, Quetiapin, Amisulprid, Olanzapin.

30

Beispiele für Sedativa sind Diphenhydramin, Doxylaminsuccinat, Nitrazepam, Midazolam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Oxazepam, Bromazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam, Chloralhydrat, Zopiclon, Zolpidem, Tryptophan, Zaleplon.

Beispiele für Anxiolytika sind Fluspirilen, Thloridazin, Oxazepam, Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam, Prazepam, Diazepam, Clobazam, Medazepam, Chlordiazepoxid, Dikalliumchlorazepat, Nordazepam, Meprobamat, Buspiron, Kavain, Hydroxyzin.

5

Beispiele für Migränemittel sind Almotriptan, Zolmitriptan, Acetylsalicylsäure, Ergotamin, Dihydroergotamin, Methysergid, Iprazochrom, Ibuprofen, Sumatriptan, Rizatriptan, Naratriptan, Paracetamol.

10 Ausführungsbeispiele:

Ausführungsbeispiel 1: Rotigotin-Pflaster

1.8 g Rotigotin (freie Base) werden in 2.4 g Ethanol gelöst und zu 0.4 g Kollidon 90F (gelöst in 1g Ethanol) gegeben. Diese Mischung wird zu einer 74%igen Lösung von Silikonpolymeren (8.9 g BioPSA 7-4201 + 8.9 g BIO-PSA 7-4301[Dow Corning]) in Heptan gegeben. Nach Zugabe von 2.65 g Petrolether wird die Mischung für 1 Stunde bei 700 UpM gerührt um eine homogene Dispersion zu erhalten. Nach Laminierung auf Polyester wurde bei 50°C getrocknet. Das Pflastergewicht betrug schließlich 50 g/cm².

20

Ausführungsbeispiel 2: Rotigotin-Depotsuspensionen

(a) 1411,2 g Miglyol 812 wurde in eine Duran Flasche eingewogen. 14,4 g Imwitor 312 wurde dem Miglyol zugegeben und im Anschluß für 30 Minuten unter Rühren auf 80°C erwärmt. Die klare Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und gefiltert.

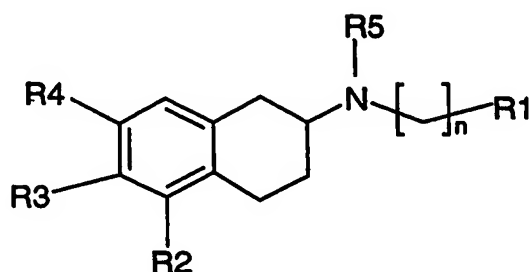
25

(b) 1188 g der unter (a) hergestellten Lösung wurde in einen Glaslaborreaktor überführt, 12 g Rotigotin zugesetzt und für 10 Minuten mit einem Ultraturrax bei 10.000 UpM unter Stickstoff homogenisiert. Die Suspension wurde bei laufendem Ultraturrax (2.000 UpM) in Braunglasflaschen abgefüllt.

30

Patentansprüche

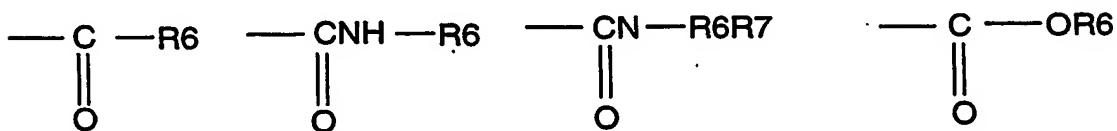
1. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I



5 worin gilt:

$n = 1-5$;

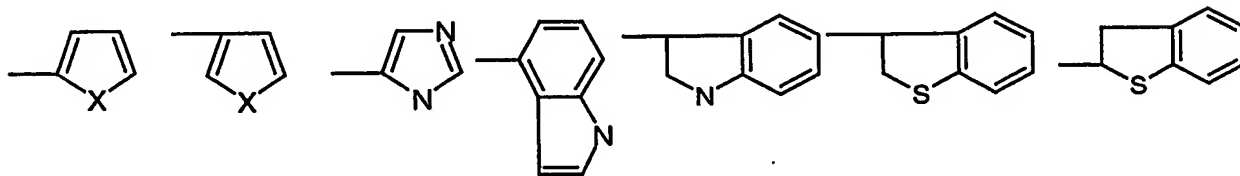
R2 ist = OA; R3 und R4 sind jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H und OA;
wobei A ausgewählt ist aus H, C1-3 Alkyl oder einer Gruppe,



10 in der R6 und R7 unabhängig voneinander Alkyl oder Aryl sind;

R5 ist ein C1-3 Alkyl;

R1 ist eine Gruppe, die ausgewählt ist aus Wasserstoff, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, optional substituiertem Phenyl,



15

worin X ausgewählt ist aus S, O oder NH;

wobei die Verbindung der Formel I als Razemat oder als reines (R)- oder (S)-Enantiomer vorliegt;

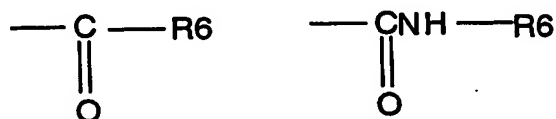
sowie physiologisch akzeptable Salze dieser Verbindungen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei $R_4 = H$.

5

3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei $R_3 = H$

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin A ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe



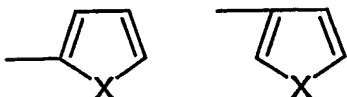
10

ist, in der R_6 C1-12 Alkyl, Phenyl oder Methoxyphenyl ist.

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei $n = 1-3$.

15

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe



worin X für S, O oder NH steht.

20

7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei X ein Schwefelatom ist

8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R_5 ein C3-Alkyl darstellt.

25

9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei R_1 ein 2-Thienyl ist.

10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Verbindung 5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol ist.

5 11. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung das reine S-Enantiomer (Rotigotine) ist.

12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Depression eine unipolare Depression [major depression], eine depressive Phase einer manisch-depressiven Störung oder eine organische Depression ist.

10

13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel zur parenteralen, transdermalen oder mukosalen Administration vorgesehen ist.

15

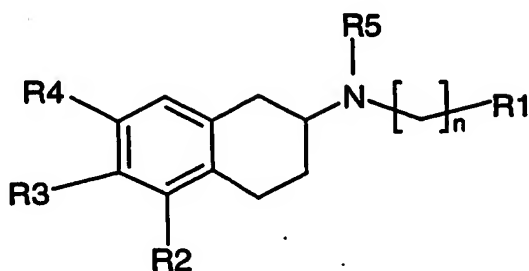
14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Rotigotin in einer Dosierung von 0,5 – 50 mg pro Tag verabreicht wird.

15. Kombinationspräparat zur Behandlung von Depressionen umfassend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1-11 und einen weiteren Wirkstoff aus der Gruppe der Antidepressiva, Antipsychotika, Sedativa, Anxiolytika oder Migränemittel.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen

5 Formel I

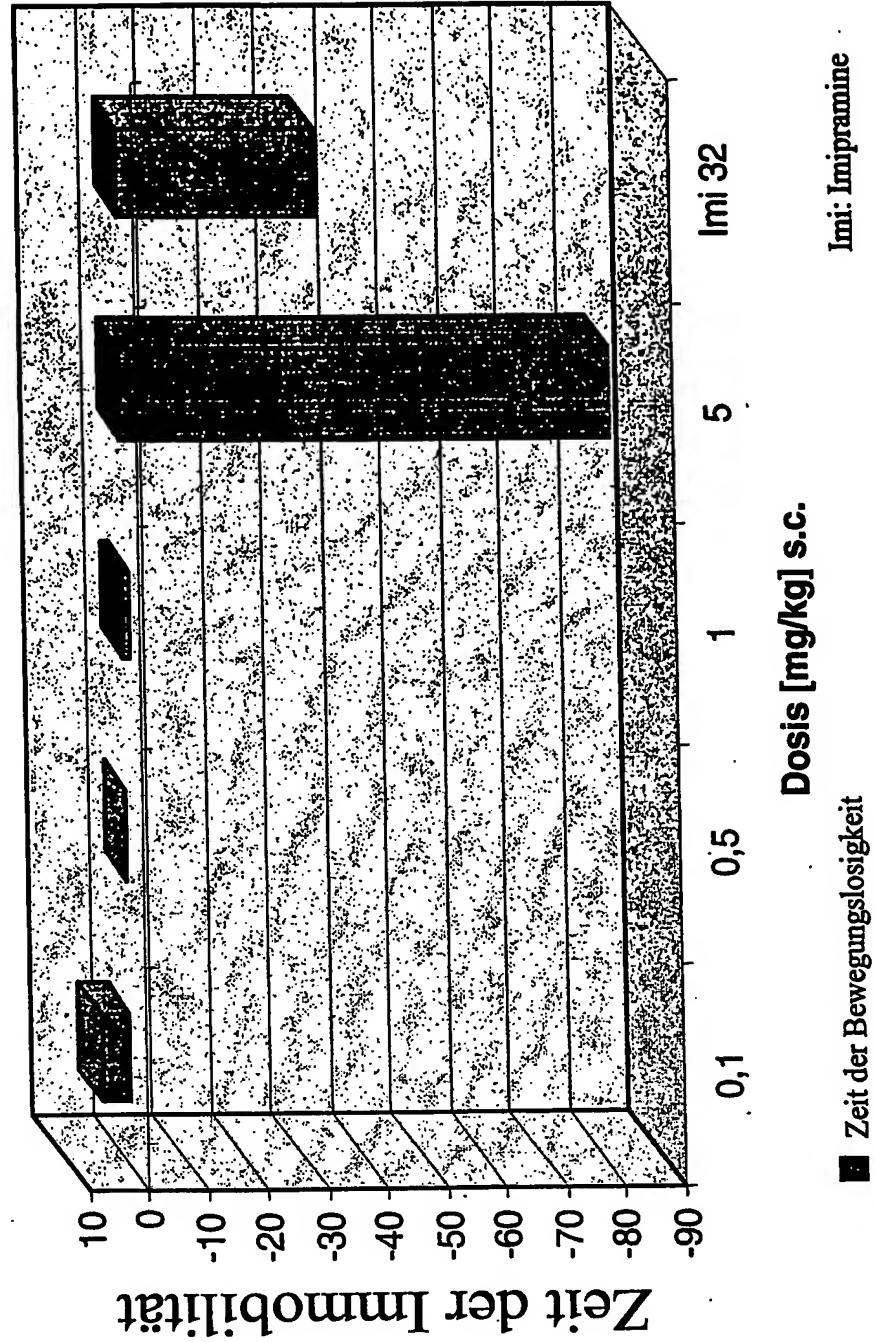


10 und seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze, Razemate oder reinen Enantiomere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depressionen, wobei die Substituenten wie in der Beschreibung definiert sind.

Antidepressive Wirkung 1:

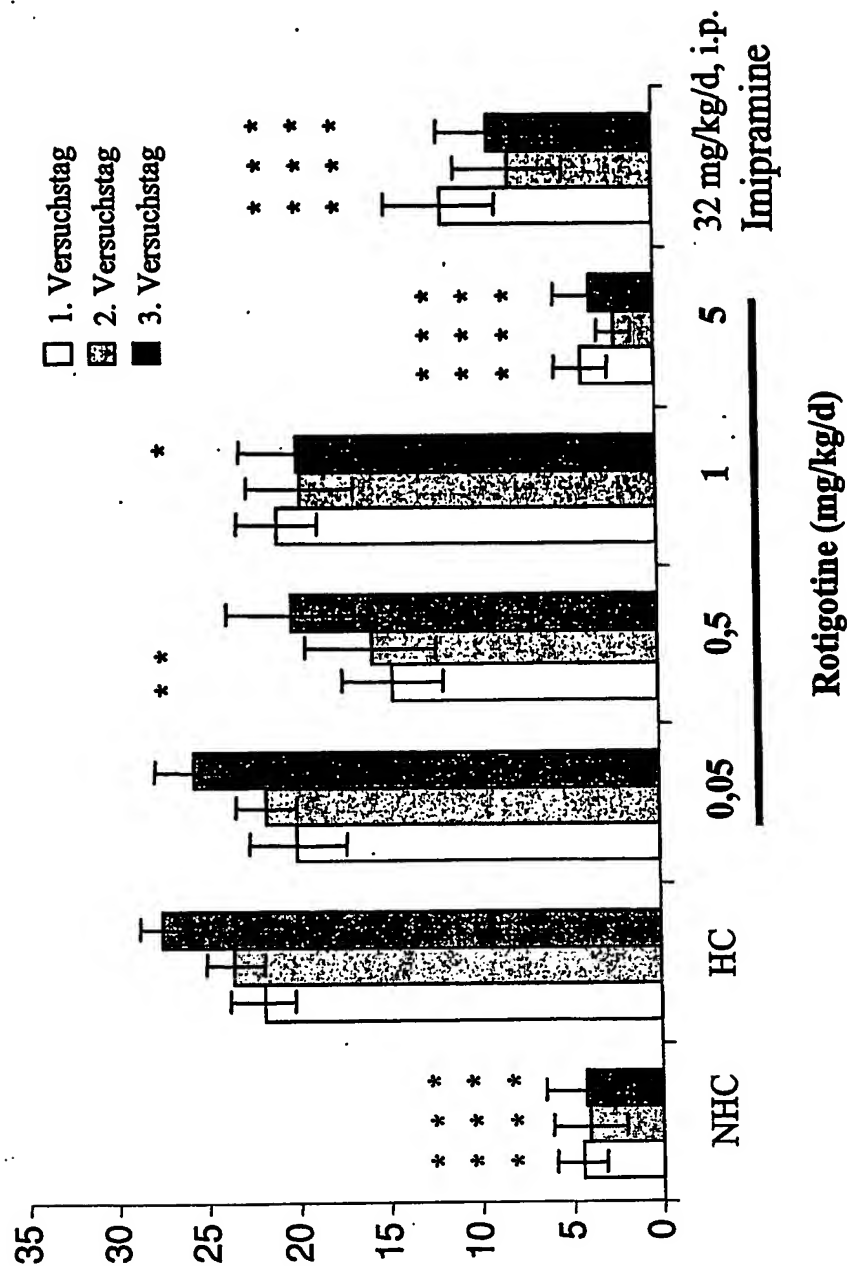
„forced swimming test“

Signifikanzniveau: *: $p < 0.05$



Rest Available Copv

Antidepressive Wirkung 2: „learned helplessness test“



Wirkung der subkutanen Verabreichung von Rotigotine im 3-Tages Test
Signifikanzniveau: *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$